

TRAITE DE OPERATION EN MATIERE BREVETS

PCT

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

NOTIFICATION RELATIVE
A LA PRESENTATION OU A LA TRANSMISSION
DU DOCUMENT DE PRIORITE

(instruction administrative 411 du PCT)

Destinataire:

VIALLE-PRESLES, Marie-José
Cabinet Orès
6, avenue de Messine
F-75008 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 03 février 2000 (03.02.00)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire MJPCb539/89	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale no PCT/FR99/03270	Date du dépôt international (jour/mois/année) 23 décembre 1999 (23.12.99)
Date de publication internationale (jour/mois/année) Pas encore publiée	Date de priorité (jour/mois/année) 24 décembre 1998 (24.12.98)
Déposant INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE etc	

1. La date de réception (sauf lorsque les lettres "NR" figurent dans la colonne de droite) par le Bureau international du ou des documents de priorité correspondant à la ou aux demandes énumérées ci-après est notifiée au déposant. Sauf indication contraire consistant en un astérisque figurant à côté d'une date de réception, ou les lettres "NR", dans la colonne de droite, le document de priorité en question a été présenté ou transmis au Bureau international d'une manière conforme à la règle 17.1.a) ou b).
2. Ce formulaire met à jour et remplace toute notification relative à la présentation ou à la transmission du document de priorité qui a été envoyée précédemment.
3. Un astérisque(*) figurant à côté d'une date de réception dans la colonne de droite signale un document de priorité présenté ou transmis au Bureau international mais de manière non conforme à la règle 17.1.a) ou b). Dans ce cas, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.
4. Les lettres "NR" figurant dans la colonne de droite signalent un document de priorité que le Bureau international n'a pas reçu ou que le déposant n'a pas demandé à l'office récepteur de préparer et de transmettre au Bureau international, conformément à la règle 17.1.a) ou b), respectivement. Dans ce cas, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

<u>Date de priorité</u>	<u>Demande de priorité n°</u>	<u>Pays, office régional ou</u> <u>office récepteur selon le PCT</u>	<u>Date de réception du</u> <u>document de priorité</u>
24 déce 1998 (24.12.98) 98/16462		FR	14 janv 2000 (14.01.00)

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé: Ellen Moyse
no de télécopieur (41-22) 740.14.35	no de téléphone (41-22) 338.83.38

TRAITE D'OPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

AVIS INFORMANT LE DEPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE AUX OFFICES DESIGNES

(règle 47.1.c), première phrase, du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

VIALLE-PRESLES, Marie-José
Cabinet Orès
6, avenue de Messine
F-75008 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année)

06 juillet 2000 (06.07.00)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

MJPcb539/89

AVIS IMPORTANT

Demande internationale no

PCT/FR99/03270

Date du dépôt international (jour/mois/année)

23 décembre 1999 (23.12.99)

Date de priorité (jour/mois/année)

24 décembre 1998 (24.12.98)

Déposant

INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE etc

1. Il est notifié par la présente qu'à la date indiquée ci-dessus comme date d'expédition de cet avis, le Bureau international a communiqué, comme le prévoit l'article 20, la demande internationale aux offices désignés suivants:

AU,CN,JP,KP,KR,US

Conformément à la règle 47.1.c), troisième phrase, ces offices acceptent le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien eu lieu à la date d'expédition indiquée plus haut, et le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

2. Les offices désignés suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle cette communication doit être effectuée à cette date:

AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,GE,
GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,
OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

La communication sera effectuée seulement sur demande de ces offices. De plus, le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale aux offices en question (règle 49.1a-bis)).

3. Le présent avis est accompagné d'une copie de la demande internationale publiée par le Bureau international le

06 juillet 2000 (06.07.00) sous le numéro WO 00/39309

RAPPEL CONCERNANT LE CHAPITRE II (article 31.2)a) et règle 54.2)

Si le déposant souhaite reporter l'ouverture de la phase nationale jusqu'à 30 mois (ou plus pour ce qui concerne certains offices) à compter de la date de priorité, la demande d'examen préliminaire international doit être présentée à l'administration compétente chargée de l'examen préliminaire international avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité.

Il appartient exclusivement au déposant de veiller au respect du délai de 19 mois.

Il est à noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un Etat contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international.

RAPPEL CONCERNANT L'OUVERTURE DE LA PHASE NATIONALE (article 22 ou 39.1))

Si le déposant souhaite que la demande internationale procède en phase nationale, il doit, dans le délai de 20 mois ou de 30 mois, ou plus pour ce qui concerne certains offices, accomplir les actes mentionnés dans ces dispositions auprès de chaque office désigné ou élu.

Pour d'autres informations importantes concernant les délais et les actes à accomplir pour l'ouverture de la phase nationale, voir l'annexe du formulaire PCT/IB/301 (Notification de la réception de l'exemplaire original) et le volume II du Guide du déposant du PCT.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

J. Zahra


no de téléphone (41-22) 338.83.38

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire MJPcb539/89		POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR99/03270	Date du dépôt international (jour/mois/année) 23/12/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 24/12/1998	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12N15/57			
Déposant INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRON. ... et al			
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent feuilles.</p>			
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport II <input type="checkbox"/> Priorité III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale VIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale 			
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 24/07/2000		Date d'achèvement du présent rapport 26.03.2001	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Fonctionnaire autorisé Vix, O N° de téléphone +49 89 2399 7326	



**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°. PCT/FR99/03270

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17.)*) :

Description, pages:

1-19 version initiale

Revendications, N°:

1-10 version initiale

Dessins, feuilles:

1/9-9/9 version initiale

Partie de la demande réservée au listage des séquences, pages:

1-4, telles que initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☒ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☒ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/03270

- ☒ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 7-8 Non : Revendications 1-6,9-10
Activité inventive	Oui : Revendications Non : Revendications 1-10
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-10 Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée

Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: ANDRÉAS SMEDS ET AL.: 'Molecular characterization of a stress-inducible gene from *Lactobacillus helveticus*' JOURNAL OF BACTERIOLOGY, vol. 180, no. 23, décembre 1998 (1998-12), pages 6148-6153, XP002113159 cité dans la demande

D2: WO 88 05821 A (PRESIDENT AND FELLOWS OF THE HARVARD COLLEGE) 11 août 1988 (1988-08-11) cité dans la demande

D3: WO 91 15572 A (THE WELCOME FOUNDATION LIMITED) 17 octobre 1991 (1991-10-17)

D4: US-A-5 264 365 (GEORGE GEORGION ET AL.) 23 novembre 1993 (1993-11-23)

D5: PALLÉN M J ET AL: 'The HtrA family of serine proteases.' MOLECULAR MICROBIOLOGY, (1997 OCT) 26 (2) 209-21. REF: 72, XP002113160

1. Nouveauté (Art. 33(2) PCT)

Il est à noter que la formulation des revendications 5-6 concernant une souche bactérienne "susceptible d'être obtenue à partir de" n'est pas restrictive et peut être interprétée comme signifiant "pouvant être obtenu à partir de". Dans le cas présent, une telle formulation ne peut pas être considérée comme limitant strictement l'invention à la souche décrite dans la suite de la revendication (i.e. bactérie à gram positif) - ou alors l'intitulé de la revendication serait plutôt rédigé comme "Bactérie à gram positif dont la taille du génome...".

C'est pourquoi, a fortiori, il est possible de considérer un autre type de bactérie (e.g. gram négatif) comportant une mutation dans les gènes de protéase de surface comme remplissant les critères énoncés dans les revendications 5-6. Pareil raisonnement peut être appliqué au procédé utilisant la mise en culture d'une telle souche (revendications 1-4). Les revendications 1-4 font mention de la mise en culture d'une souche bactérienne exprimant une protéine d'intérêt, et "susceptible

d'être obtenue à partir d'une bactérie à gram positif". Une fois encore, si les revendications 1-4 étaient strictement limitées aux bactéries à gram positif, elles seraient plutôt clairement formulées comme "la mise en culture d'une souche de bactérie à gram positif exprimant ladite protéine d'intérêt".

D1 décrit le clonage, séquençage du gène HtrA gene de *Lactobacillus helveticus* codant pour un membre de la famille des serine protéases HtrA/DegP. Un gène reporter gusA a été fusionné à proximité du promoteur htrA (cf D1, page 6149) inactivant ainsi l'expression du gène sauvage. Par conséquent, D1 décrit l'expression d'une protéine par la mise en culture d'une souche bactérienne déficiente dans son activité protéasique htrA. En conclusion, l'objet des revendications 1-3 n'est pas nouveau au sens de l'article 33(2) PCT.

D5 décrit des constructions portant sur des cellules *E. coli* qui présentent la particularité d'être déficientes pour plusieurs protéases. Le système d'expression de D5 dans des systèmes hôtes mutés dans leur activité protéase (telles que DegP ou HtrA, Protease III ou ptr, et omPT, cf D5 colonne 3) permet d'exprimer des polypeptides qui sont sensibles aux protéases htrA ou PrtP. Par conséquent, l'objet des revendications 4 n'est pas nouveau au sens de l'article 33(2) PCT.

Les revendications 9-10 se rapportent à l'utilisation de la souche bactérienne protéase déficiente pour la préparation d'un médicament ou d'un vaccin. Or le document D5 mentionne explicitement en page 7 l'utilisation d'un microorganisme muté dans son gène htrA pour la production d'antigènes susceptibles d'être utilisés comme vaccins. C'est pourquoi l'objet des revendications 9-10 n'est pas nouveau au sens de l'article 33(2) PCT.

En résumé, l'objet des revendications 1-6, 9-10 n'est pas nouveau au sens de l'article 33(2) PCT et ne peut par conséquent pas être considéré comme inventif (Art. 33(3) PCT).

2. Activité inventive (Art. 33(3) PCT)

Les revendications 7-8 rapportent l'utilisation de la souche bactérienne déficiente en protéase de surface pour la préparation d'un produit fermenté ou d'un aliment diététique. Une telle utilisation ne peut être considérée inventive dans la mesure où la souche utilisée n'est pas nouvelle. En effet, une utilisation d'une souche bactérienne pour la production de produit fermenté ou d'aliment diététique est une démarche classique et évidente pour l'homme de l'art et, en absence d'effets inattendus, ne revêt pas un caractère inventif au sens de l'Article 33(3) PCT. Par conséquent, l'objet des revendications 7-8 n'implique par conséquent pas d'activité inventive (Article 33(3) PCT).

Concernant le point VIII

Observations relatives à la demande internationale

1. Les termes "HtrA" ou "PrtP" utilisés dans diverses revendications n'ont pas de signification bien établie et reconnue (par ex. degP et HtrA semblent se référer à la même activité protéasique dans la littérature), et laisse un doute quant à la signification de la caractéristique technique à laquelle elle se réfère. L'objet des dites revendications n'est donc pas clairement défini (article 6 PCT).
2. La revendication 5 paraît ambiguë car elle n'est pas toujours évidente à interpréter clairement. La revendication se réfère à une souche bactérienne "susceptible" d'être obtenue à partir d'une bactérie gram positif. L'expression "comprenant en outre au moins une cassette d'expression" ne permet pas de clairement délimiter les caractéristiques techniques, d'autant plus que d'autres caractéristiques suivent l'exclusion de la souche *Lactobacillus helveticus* (ces références se rapportent elles à la souche bactérienne de l'invention ou à la souche exclue par le "disclaimer"?).

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire MJPcb539/89	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 99/ 03270	Date du dépôt international (jour/mois/année) 23/12/1999	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 24/12/1998
Déposant INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE...et al		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☒ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☒ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☒ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
P 99/03270

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C12N15/57 C12N9/52 //C12R1/225

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C12N C12R

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ANDRÉAS SMEDS ET AL.: "Molecular characterization of a stress-inducible gene from Lactobacillus helveticus" JOURNAL OF BACTERIOLOGY, vol. 180, no. 23, décembre 1998 (1998-12), pages 6148-6153, XP002113159 cité dans la demande	5
Y	abrégé page 6149, colonne de gauche, alinéa 2 - alinéa 3 page 6150, colonne de droite, alinéa 2 -page 6152, colonne de gauche, alinéa 4 --- -/--	2,3

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "g" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 mars 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/03/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Montero Lopez, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/99/03270

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PALLEN M J ET AL: "The HtrA family of serine proteases." MOLECULAR MICROBIOLOGY, (1997 OCT) 26 (2) 209-21. REF: 72, XP002113160	1,5
Y	abrégé page 209, colonne de droite, alinéa 2 page 211, colonne de gauche, alinéa 2 -colonne de droite, alinéa 2 page 215, colonne de gauche, dernier alinéa -page 216, colonne de droite, alinéa 1 page 218, colonne de gauche, alinéa 4	2,3
X	WO 88 05821 A (PRESIDENT AND FELLOWS OF THE HARVARD COLLEGE) 11 août 1988 (1988-08-11) cité dans la demande page 2, ligne 17 - ligne 31 page 4, ligne 28 - ligne 34 page 5, ligne 25 -page 6, ligne 9; exemple 4	1,5
X	WO 91 15572 A (THE WELCOME FOUNDATION LIMITED) 17 octobre 1991 (1991-10-17) page 2, dernier alinéa -page 3, alinéa 2 page 7, alinéa 2 -page 8, alinéa 1; exemples 1,5	5,9,10
X	US 5 264 365 A (GEORGE GEORGION ET AL.) 23 novembre 1993 (1993-11-23) colonne 2, ligne 58 -colonne 3, ligne 40 colonne 4, ligne 56 -colonne 5, ligne 13; exemples 1-6	1,4-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/R 99/03270

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8805821 A	11-08-1988	AT 122391 T DE 3853745 D EP 0300035 A JP 1502320 T US 4946783 A	15-05-1995 14-06-1995 25-01-1989 17-08-1989 07-08-1990
WO 9115572 A	17-10-1991	AT 157397 T AU 659995 B AU 7541791 A CA 2079463 A DE 69127440 D DE 69127440 T DK 524205 T EP 0524205 A ES 2106776 T GR 3025258 T HU 65496 A IL 97720 A NZ 237616 A US 5804194 A US 5980907 A ZA 9102397 A	15-09-1997 08-06-1995 30-10-1991 01-10-1991 02-10-1997 02-01-1998 27-10-1997 27-01-1993 16-11-1997 27-02-1998 28-06-1994 20-06-1999 25-03-1994 08-09-1998 09-11-1999 25-11-1992
US 5264365 A	23-11-1993	US 5508192 A	16-04-1996

Translation

09/869106

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2001

NOV 29 2001

RECEIVED

Applicant's or agent's file reference MJPcb539/89	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR99/03270	International filing date (day/month/year) 23 December 1999 (23.12.99)	Priority date (day/month/year) 24 December 1998 (24.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/57, 9/52, C12R 1/225		
Applicant INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 24 July 2000 (24.07.00)	Date of completion of this report 26 March 2001 (26.03.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/03270

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-19, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 1-10, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
 pages 1/9-9/9, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

- These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☒ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☒ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 99/03270

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	7-8	YES
	Claims	1-6, 9-10	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-10	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

- D1: ANDRÉAS SMEDS ET AL.: 'Molecular characterization of a stress-inducible gene from *Lactobacillus helveticus*' JOURNAL OF BACTERIOLOGY, vol.180, no.23, December 1998 (1998-12), pages 6148-6153, XP002113159 cited in the application
- D2: WO 88 05821 A (PRESIDENT AND FELLOWS OF THE HARVARD COLLEGE) 11 August 1988 (1988-08-11) cited in the application
- D3: WO 91 15572 A (THE WELCOME FOUNDATION LIMITED) 17 October 1991 (1991-10-17)
- D4: US-A-5 264 365 (GEORGE GEORGION ET AL.) 23 November 1993 (1993-11-23)
- D5: PALLEN M J ET AL: 'The HtrA family of serine proteases.' MOLECULAR MICROBIOLOGY, (1997 OCT) 26 (2) 209-21. REF: 72, XP002113160

1. Novelty (PCT Article 33(2))

It is to be noted that the wording of Claims 5-6 relating to a bacterial strain "capable of being obtained from" is not restrictive and can be interpreted as meaning "that can be obtained from". In the present case, such a wording cannot be

considered to strictly limit the invention to the strain described in the remaining part of the claim (i.e. gram-positive bacterium) - or else the heading of the claim would be worded instead as: "Gram-positive bacterium, with a genome size of...". Therefore, it is also possible to consider that another type of bacterium (e.g. gram-negative) comprising a mutation in the surface protease genes as satisfies the criteria disclosed in Claims 5-6. Similar reasoning may be applied to the method involving culture of such a strain (Claims 1-4). Claims 1-4 mention the culture of a bacterial strain expressing a protein of interest, and "capable of being obtained from a gram-positive bacterium". Again, if Claims 1-4 were strictly limited to gram-positive bacteria, they should be worded more clearly as: "culture of a gram-positive bacterial strain expressing said protein."

D1 describes the cloning and sequencing of the *Lactobacillus helveticus* HtrA gene coding for a member of the HtrA/DegP serine protease family. A *gusA* reporter gene was fused in close proximity to the *htrA* promoter (cf. D2, page 6149), thus interrupting the expression of the wild-type gene. Consequently, D1 describes the expression of a protein by culturing a bacterial strain deficient in *htrA* protease activity. In conclusion, the subject matter of Claims 1-3 is not novel according to PCT Article 33(2).

D5 describes constructs carrying *E. coli* cells that are distinctive in that they are deficient for a plurality of proteases. The expression system of D5 in host systems mutated with regard to their

protease activity (such as DegP or HtrA, Protease III or ptr, and omPT, cf. D5 column 3) allows the expression of polypeptides that are sensitive to htrA or PrtP proteases. Consequently, the subject matter of Claim 4 is not novel according to PCT Article 33(2).

Claims 9-10 relate to the use of the deficient protease bacterial strain in the preparation of a drug or a vaccine. However, document D5 explicitly mentions, on page 7, the use of a mutated microorganism with a mutation at the htrA gene thereof in the production of antigens capable of being used as vaccines. For this reason, the subject matter of Claims 9-10 is not novel according to PCT Article 33(2).

In summary, the subject matter of Claims 1-6 and 9-10 is not novel according to PCT Article 33(2) and cannot therefore be considered to be inventive (PCT Article 33(3)).

2. Inventive step (PCT Article 33(3))

Claims 7-8 relate to the use of the bacterial strain deficient in surface protease in the preparation of a fermented material or a dietetic food product. Such a use cannot be considered to be inventive to the extent that the strain used is not novel. Indeed, using a bacterial strain in the production of a fermented material or a dietetic food product is an obvious and conventional step for a person skilled in the art and, in the absence of unexpected effects, is not inventive under the terms of PCT Article 33(3). Consequently, the subject matter of

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 99/03270

Claims 7-8 does not involve an inventive step (PCT
Article 33(3)).

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. The terms "HtrA" or "PrtP", used in various claims, do not have a well established and recognized meaning (for example, degP and HtrA appear to refer to the same protease activity in the literature), and cast a doubt as to the meaning of the technical feature to which they refer. The subject matter of said claims is therefore not clearly defined (PCT Article 6).
2. Claim 5 appears to be ambiguous because it is not clear how it should be interpreted. The claim refers to a bacterial strain "capable" of being obtained from a gram-positive bacterium. The expression "comprising in addition at least one expression cassette" does not clearly delimit the technical features; this is all the more so because other features follow the exclusion of the Lactobacillus helveticus strain (do these references relate to the bacterial strain of the invention or to the strain excluded by the "disclaimer"?).

TRAITE D'OPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 22 août 2000 (22.08.00)	
Demande internationale no PCT/FR99/03270	Référence du dossier du déposant ou du mandataire MJPcb539/89
Date du dépôt international (jour/mois/année) 23 décembre 1999 (23.12.99)	Date de priorité (jour/mois/année) 24 décembre 1998 (24.12.98)
Déposant POQUET, Isabelle etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

24 juillet 2000 (24.07.00)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Alejandro HENNING

no de téléphone: (41-22) 338.83.38